

中華民國經濟部智慧財產局

INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE
MINISTRY OF ECONOMIC AFFAIRS
REPUBLIC OF CHINA

茲證明所附文件，係本局存檔中原申請案的副本，正確無訛，

其申請資料如下：

This is to certify that annexed is a true copy from the records of this office of the application as originally filed which is identified hereunder:

申 請 日 期：西元 2002 年 09 月 13 日
Application Date

申 請 案 號：091120960
Application No.

申 請 人：財團法人工業技術研究院
Applicant(s)

局 長
Director General

蔡 練 生

2002 11 29
發文日期：西元 2002 年 11 月 29 日
Issue Date

發文字號：
Serial No. 09111023269

申請日期	91. 9. 13
案號	91120960
類別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 新型 名稱	中文	保肝組合物
	英文	--
二、發明 創作 人	姓名	潘一紅、邱惜禾、呂居勳、朱朝庭、范瑋倫、彭文煌、謝明村
	國籍	中華民國
三、申請人	住、居所	新竹市建中一路 37 號 6F 之 2 竹東鎮東寧路 3 段 38 號 高雄市左營區天祥二路 61 巷 12 弄 13 號 新竹市綠水里博愛街 140 號 3F 苗栗縣竹南鎮龍鳳里 15鄰 236 號 彰化縣溪洲鄉大庄村松腳巷 15 鄰 3 號 台中市北區健行路 401 號
	姓名 (名稱)	財團法人工業技術研究院
三、申請人	國籍	中華民國
	住、居所 (事務所)	新竹縣竹東鎮中興路 4 段 195 號
	代表人 姓名	翁政義

裝
訂
線

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： 有 無主張優先權

無

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝
訂
線

四、中文發明摘要(發明之名稱：

保肝組合物

)

本發明係相關於一種保肝組合物及其製備方法，係以下列步驟製得：將茵陳蒿與梔子粉碎加水煎煮；之後將該水萃液，加入一含有大黃之酒精浸泡液混合萃取，形成第一固相與第一液相；接著取該第一液相層並進行濃縮，使該第一液相層形成濃縮液；以及於該濃縮液中加入酒精使其產生沉澱，形成第二固相與第二液相，取該第二固相層，並將該第二固相物質乾燥而得之。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

英文發明摘要(發明之名稱：

)

五、發明說明(一)

【發明領域】

本發明係關於一種中藥草組合物，尤指一種適用於肝炎治療之中藥草組合物。

【發明背景】

慢性肝病(慢性肝炎、肝硬化及肝癌)是人類健康的天敵，肝病可由其病因分為病毒性肝病、酒精性肝病、藥物或毒物性肝病及新陳代謝異常性肝病。全世界目前約有三億五千萬人口為慢性B型肝炎的帶原者，二百七十萬人為慢性C型肝炎之患者。在台灣，肝病也相當猖獗，B型肝炎帶原率約15~20%，而全台灣也有2~4%人口受到C型肝炎病毒感染，因此發展肝炎藥物之市場極大。

目前西醫治療肝病，所使用的保肝藥物或抗病毒藥物或免疫調節劑等，雖有一定療效，但副作用大且費用昂貴。如治療B型肝炎用的干擾素及Lamivudine等，干擾素在1992年為美國FDA允許使用治療慢性B型肝炎用藥，不但副作用很大，對B型肝炎，亦僅有20%的病人有反應，而Lamivudine在1998年通過FDA用來治療B型肝炎也只有17~33%的病人有反應，而且Lamivudine容易引起B型肝炎病毒之突變，以致降低了治療之效果。

而肝病在中醫的治療上，大部採傳統處方或民間偏方，但常因治愈率低，再現性差(如製程無法有效掌

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

握，無一定之品質管控等），且常需辨證論治而延誤治療，因此中藥在肝病的治療上往往有瓶頸及盲點。

本發明經深入研究，肯定中草藥在治療肝病上的一
定貢獻，也提供了治療肝病之有效組合物及有效治療成
分之提取製程技術，在對於因藥物或其它化學性(如酒精
性肝病)所引起之肝發炎現象，具有肝保護作用，值得在
臨牀上作為慢性肝炎患者治療之參考。

坊間使用中藥多將所有藥材以水煎煮方式飲用，但
此方法往往無法得到足夠量之活性成分，且某些藥物之
活性成分經高溫煎煮後會喪失活性，無法發揮藥效。專
利文獻CN 1194840、CN 1110151、CN 1136941、CN
119540中揭露了許多保肝藥物製程，但其藥材種類繁
多，且以傳統技術名生產，無法解決上述問題。因此，亦
有人以天然物萃取常用之有機溶劑萃取中藥中之活性物
質，如專利文獻JP 6322116、JP 58183623、US
5529778、US 5145955等，但所使用之有機溶劑如甲
醇、丙酮、氯仿等，對人體毒性相當大，若未徹底去
除，並不適用於人體。因此，目前市場上亟須開發一種
新的保肝組合物製備方法，其產品所包含之有效成分高
於傳統生產製程之產品，保留更多活性物質，療效更
好；且過程中不使用有毒之有機溶劑，增加藥物之安全
性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

【發明概述】

五、發明說明(3)

本發明之主要目的係在提供一種保肝組合物，俾能提供肝保護功能，進而作為慢性肝炎患者之治療藥物。

本發明之另一目的係在提供一種保肝組合物之製造方法，俾能有效萃取組合物中之活性物質，且不含有毒有機溶劑。

為達成上述之目的，本發明「肝炎治療組合物的製備方法」，係以下列步驟製得：將茵陳蒿與梔子粉碎加水煎煮；之後將該水萃液，加入一含有大黃之酒精浸泡液混合，形成第一固相與第一液相，並將該第一固相與該第一液相分離；接著取該第一液相層並進行濃縮，使該第一液相層形成濃縮液；以及於該濃縮液中加入酒精使其產生沉澱，形成第二固相與第二液相，取該第二固相層，並將該第二固相物質乾燥而得之。

本發明亦相關於一種以上述方法製得之肝炎治療組合物。

由於本發明方法新穎，能提供產業上利用，且確有增進功效，故依法申請發明專利。

【圖示簡要說明】

第1圖為本發明流程示意圖。

附件1-6，於光學顯微鏡下觀察肝組織切片病理變化。

【發明詳細敘述】

本發明係相關於一種肝炎治療組合物及其製備方法，係以下列步驟製得：首先，將茵陳蒿與梔子粉碎加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(4)

水煎煮後，繼之冷卻形成水萃取液；其中，該煎煮步驟較佳包含多次煮沸與攪拌步驟；而冷卻步驟較佳係冷卻至10-80°C。上述之茵陳蒿可為茵陳蒿，青蒿，綿茵陳，或其同屬之植物；該梔子可為山梔子，水梔子，或其同屬之植物。之後將該水萃液加入一含有大黃之酒精浸泡液，較佳於10-80°C下混合萃取。該大黃可為川大黃，水根大黃，或其同屬之植物。此時可選擇性地加入含有五味子之酒精浸泡液。上述之其中該茵陳蒿與梔子與大黃之重量比例無限制，較佳可為茵陳蒿比梔子比大黃為4-8:3-6:0.5-1.5，更佳為4:3:1或4:3:2或4:6:1或8:3:2等比例。

混合之後會形成第一固相與第一液相，將該第一固相與該第一液相分離，接著取該第一液相層並進行濃縮，使該第一液相層形成濃縮液；該濃縮液較佳為固含率為1-30%重量百分比之濃縮液。之後於該濃縮液中加入酒精使其產生沉澱，形成第二固相與第二液相。此步驟所加入的酒精最終含量較佳大於30%重量百分比，可視需要區分為兩個步驟，其一為加入最終濃度為71%-90%重之酒精，使其產生沉澱，形成第二固相與第二液相，取該第二固相層，並將該第二固相物質乾燥，準備進行包裝。

另一步驟則為加入最終濃度為30%-70%重之酒精，使其產生沉澱，形成第二固相與第二液相，取該第二固相層，並將該第二固相物質乾燥，準備進行包裝。而由

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

於此步驟所使用之酒精濃度較低，尚有一部份有效物質留於該第二液相層中，因此將剩下之第二液相層繼續加入最終濃度為75至90%重之酒精，形成第三固相層與第三液相層，取該第三固相層，並將該第三固相物質乾燥，準備進行包裝。上述之乾燥方法不限，較佳為冷凍乾燥或噴霧乾燥或流動床乾燥。所製得之成品可進一步乾燥粉碎，造粒並充填膠囊。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

【較佳具體實施例】

為能讓 貴審查委員能更瞭解本發明之技術內容，特舉數個較佳具體實施例說明如下。需注意的是，下述僅為實施例，而非限制於實施例。譬如 此不脫離本發明基本架構者，皆應為本發明所主張之權利範圍，而應以專利申請範圍為準。

A. 萃取物之製備

實施例 1

1. 取藥材茵陳蒿 8 公斤、粉碎之山梔子 6 公斤，加入水 144 公斤，置於 250 公升之煎煮槽中，混合浸泡 13 小時。
2. 以 80°C 萃取 1 小時後停止加熱，並將煎煮液冷卻至 35°C 待用。
3. 將粉碎之川大黃 2 公斤及 95% 乙醇 48 公斤加入至上述之煎煮液中，於 35°C 下萃取 1 小時。

五、發明說明 (6)

4. 將上述之煎煮液以 200 mesh 篩網過濾，得 168.89 公斤浸膏液，以水分測定儀測得固含率為 1.01%。
5. 將上述浸膏液以真空濃縮設備進行減壓濃縮，獲得 16.51 公斤濃縮液，以水分測定儀測得濃縮液之固含率為 10.05%。
6. 將上述濃縮液置於沉澱槽中，以機械攪拌器攪拌，並慢慢加入 95% 乙醇 15.58 公斤，使得最終乙醇濃度約 50%，加料完成後停止攪拌，靜置 1 小時。
7. 以離心過濾機將上述沉澱槽中之物質進行離心過濾，過濾完成後，收集濾袋上之濾餅，將此濾餅以冷凍乾燥機乾燥，可得冷凍乾燥產物約 65.26 公克，編號 ICH17。將此產物進行動物試驗，測試結果如表 1、3 及附件 5 所示。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

實施例 2

1. 取藥材茵陳蒿 8 公斤、粉碎之山梔子 6 公斤，加入水 144 公斤，置於 250 公升之煎煮槽中，混合浸泡 13 小時。
2. 以 80°C 萃取 1 小時後停止加熱，並將煎煮液冷卻至 35 °C 待用。
3. 將粉碎之川大黃 2 公斤及 95% 乙醇 48 公斤加入至置於上述之煎煮液中，於 35°C 下萃取 1 小時。
4. 將上述之煎煮液以 200 mesh 篩網過濾，得 168.89 公

五、發明說明(7)

斤浸膏液，以水分測定儀測得固含率為 1.01%。

5. 將上述浸膏液以真空濃縮設備進行減壓濃縮，獲得 16.51 公斤濃縮液，以水分測定儀測得濃縮液之固含率為 10.05%。
6. 將上述濃縮液置於沉澱槽中，以機械攪拌器攪拌，並慢慢加入 95% 乙醇 62.3 公斤，使得最終乙醇濃度約 80%，加料完成後停止攪拌，靜置 1 小時。
8. 以離心過濾機將上述沉澱槽中之物質進行離心過濾，過濾完成後，收集濾袋上之濾餅，將此濾餅以冷凍乾燥機乾燥，可得冷凍乾燥產物約 182.26 公克，編號 ICH16。將此產物進行動物試驗，測試結果如表 1、3 及附件 4 所示。
9. 將上述欲拋棄之濾液濃縮至一定濃度後，置於冷凍乾燥機中乾燥，可得冷凍乾燥產物約 1105.6 公克，編號 ICH19-1。將此產物進行動物試驗，測試結果如表 1、3 所示。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

實施例 3

1. 取藥材茵陳蒿 8 公斤、粉碎之山梔子 6 公斤，加入水 144 公斤，置於 250 公升之煎煮槽中，混合浸泡 13 小時。
2. 以 80°C 萃取 1 小時後停止加熱，並將煎煮液冷卻至 35 °C 待用。

五、發明說明(8)

3. 將粉碎之川大黃 2 公斤及 95% 乙醇 48 公斤加入至上述之煎煮液中，於 35°C 下萃取 1 小時。
4. 將上述之煎煮液以 200 mesh 篩網過濾，得 168.89 公斤浸膏液，以水分測定儀測得固含率為 1.01%。
5. 將上述浸膏液以真空濃縮設備進行減壓濃縮，獲得 16.51 公斤濃縮液，以水分測定儀測得濃縮液之固含率為 10.05%。
--
6. 將上述濃縮液置於沉澱槽中，以機械攪拌器攪拌，並慢慢加入 95% 乙醇 15.58 公斤，使得最終乙醇濃度約 50%，加料完成後停止攪拌，靜置 1 小時。
7. 以離心過濾機將上述沉澱槽中之物質進行離心過濾，過濾完成後，收集濾液，將此濾液置於沉澱槽中，再以機械攪拌器攪拌，並慢慢加入 95% 乙醇 46.73 公斤，加料完成後停止攪拌，靜置 1 小時。
8. 以離心過濾機將上述沉澱槽中之物質進行離心過濾，收集濾袋上之濾餅，將此濾餅以冷凍乾燥機乾燥，可得冷凍乾燥產物約 118.98 公克，編號 ICH20。將此產物進行動物試驗，測試結果如表 1、3 及附件 6 所示。
9. 將上述欲拋棄之濾液濃縮至一定濃度後，置於冷凍乾燥機中乾燥，可得冷凍乾燥產物約 1102.7 公克，編號 ICH19。將此產物進行動物試驗，測試結果如表 1、3 所示。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

1. 取藥材茵陳蒿 8 公斤、粉碎之山梔子 6 公斤及川大黃 2 公斤加入水 144 公斤，置於 250 公升之煎煮槽中，混合浸泡。
2. 將上述浸泡物以 100°C 煎煮 1.5~2 小時後停止加熱，並將煎煮液冷卻待用。
3. 將上述之煎煮液以 200 mesh 篩網過濾，得 112.2 公斤浸膏液，以水分測定儀測得固含率為 1.03%。
4. 將上述浸膏液以真空濃縮設備進行減壓濃縮，獲得 5.58 公斤濃縮液，以水分測定儀測得濃縮液之固含率為 20.05%。
5. 將上述之濃縮液以冷凍乾燥機乾燥，可得冷凍乾燥產物約 1118.79 公克，編號 ICH。將此產物進行動物試驗，測試結果如表 1、3 所示。

B. 動物體內(*in vivo*)試驗

由前述範例所製備出的萃取物，對經藥物誘發而產生肝損害之小白鼠進行處理，並觀察小鼠血清中 GOT(Glutamyl Oxaloacetic Transaminase) 以及 GPT(Glutamyl Pyruvic Transaminase) 之變化。在肝臟細胞受到損傷時，會把肝臟內的酵素大量釋放到血液中，使血清中的 GOT 與 GPT 值上升。因此我們比較在萃取物處理前後，小鼠血清中 GOT 與 GPT 之變化，推測萃取物對於肝臟損害之修復影響；並藉由肝重量之比較推測小鼠肝腫脹之情況。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

(1) 四氯化碳誘發急性肝炎

隨機將大白鼠六隻分成一組。實驗時控制組與毒藥組口服投與蒸餾水，藥物組口服投與不同製程生產之藥物 (ICH17, ICH16, ICH19, ICH19-1, 及 ICH20, 每組投與相同藥材用量之劑量，不同劑量組皆先以 Maltodextrin 稀釋至相同服用量)，參考藥物組口服投與 silymarin (25 mg/kg in 1% CMC)，經過 1 小時後，各組腹腔注射 CCl_4 (1.5 ml/kg in oliveoil, 20%)，控制組腹腔注射橄欖油。 CCl_4 注射後 24 小時，動物以乙醚麻醉，由頸動脈採血，分離血清，將血清於室溫中靜置 10 分鐘後，放入離心機內 (Backman, GS-6R, 3000 rpm) 離心 10 分鐘。測定 glutamate oxaloacetate transaminase (GOT) 及 glutamate pyruvate transaminase (GPT) 的活性。結果如下表。

表 1 動物試驗測試結果- CCl_4

	Dose (mg/kg)	GOT (U/L)	GPT (U/L)
Normal	--	129.83±7.03	49.37±2.06
CCl_4	--	648.1±44.1	388.1±35.5
CCl_4 + Silymarin	25	263.7±20.6	126.7±18.4
CCl_4 +ICH16	141.6 ^a	236.3±27.5***	171.2±42.9
CCl_4 +ICH17	50.7 ^a	198.5±27.6***	145.2±17.1**

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (II)

CCl ₄ +ICH20	92.4 ^a	184.9±22.3***	164.4±21.3*
CCl ₄ +ICH19	856.7 ^a	384.3±27.2	412.8±64.7
CCl ₄ +ICH19-1	858.9 ^a	400.8±112.7	418.3±54.8
CCl ₄ +ICH (傳統水萃)	1000 ^a	426.5±56.2**	143±26.6**

(N=6, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 與 CCl₄ 組相較, one way ANOVA followed by Scheffe's test)

a: 因濃縮程度之差異故每組試驗之劑量皆不同，但每組給予之量是來自於相同的藥材量。

Ref: Recknagel RO. Carbon tetrachloride hepatotoxicity. [Review][351 refs], *Pharmacological Reviews*. 19(2): 145-208, 1967

(2) 病理組織標本之製備

將四氯化碳誘發急性肝炎試驗採血完畢之實驗動物，解剖取肝，再由每葉取下約 0.5 立方公分之肝組織，以 10% 中性福馬林將肝組織固定一至二週後，再將這些肝組織以脫水滲臘機進行脫水、石臘包埋，包埋後以旋轉式切片機切成約 4~5 μm 之肝組織切片。將肝組織切片以 Haematoxylin 及 Eosin 染色，於光學顯微鏡下觀察肝組織切片病理變化。結果如表 2 及附件 1-6 所示。

表 2 組織切片判讀報告

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

切片編號	Normal	CCl ₄	Silymarin	ICH16	ICH20	ICH17
組織可觀察性 (Tissue observations,liver)	T	T	T	T	T	T
肝小葉中心區脂肪變性 (Fatty change, centrilobular)	-	2	1	1	-	-
泛發性細胞空洞化/腫脹 (Vacuolar degeneration/Swollen cells, diffuse)	-	2	2	1	1	1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

符號說明:

T: 組織切片情形足供顯微評估 (Tissue present; adequate for microscopic evaluation)

組織損害嚴重程度評估:

-: 未觀測到組織損害 (No observation)

1: 觀測到極小的 (minimal) 組織損害

2: 觀測到輕度的 (mild) 組織損害

3: 觀測到中度的 (moderate) 組織損害

4: 觀測到嚴重的 (severe) 組織損害

(3) d-galactosamine 誘發急性肝炎

雄性大白鼠每五隻分成一組，每隻約 $200 \pm 20\text{ g}$ ，實驗時控制組與毒藥組口服投與食鹽水 (0.9% NaCl)，藥物組口服投與不同製程生產之藥物 (ICH17, ICH16,

五、發明說明 (13)

ICH19, ICH19-1, 及 ICH20, 每組投與相同藥材用量之劑量, 不同劑量組皆先以 Maltodextrin 稀釋至相同服用量), 參考藥物組口服投與 guanine (100mg/kg), 經 0.5 小時後, 除控制組外, 各組腹腔注射 d-galactosamine (500mg/kg)。d-galactosamine 注射後 4 小時、8 小時各別再投藥一次, 劑量同上。d-galactosamine 注射後 24 小時, 將動物犧牲採血, 以 UV method 搭配 HITACHI 自動分析系統 (model 7050) 測定血清中 glutamate oxaloacetate transaminase (GOT) 及 glutamate pyruvate transaminase (GPT) 的活性。結果如下表 3。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

表 3 d-galactosamine 誘發急性肝炎動物試驗測試結果

	Dose (mg/kg)	GOT (U/L)	GPT (U/L)
Normal	--	126.4±4.4	64.4±3.7
d-gal	--	1778.4±87.5	1035.6±95.2
d-gal+Guanine	300x3	1024.8±91.1*	602.4±61.7
d-gal+ICH16	141.6 ^a x3	1498.0±168.6*	753.6±46.3*
d-gal+ICH17	50.7 ^a x3	1406.4±156.9*	890.4±83.7*
d-gal+ICH20	92.4 ^a x3	987.6±133.7**	522.8±73.2***
d-gal+ICH19	856.7 ^a x3	2151.4±189.4	1304.9±124.5
d-gal+ICH19-1	858.9 ^a x3	1926.0±169.4	1399.0±144.5

五、發明說明 (14)

d-gal + ICH (傳統製程)	1000 ^a x3	1462.0±337.5*	817.6±111.2*
-----------------------	----------------------	---------------	--------------

(N=5, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001)

a: 因濃縮程度之差異故每組試驗之劑量皆不同，但每組給予之量是來自於相同的藥材量。

Ref: Keepler, D., Lesch, R., Reutler, W. and Decher, K. Experimental hepatitis induced by D-galactosamine. *Experiment and Molecular Pathology* 9, 279-290, 1968

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂
一
線

由上述結果可得知由本發明所製備出的萃取物，對於 CCl₄ 所誘發的血清中之高 GOT 與高 GPT 值具有降低作用，尤其相較於參考藥物組 (silymarin 與 guanine) 及毒藥對照組 (CCl₄ 與 galactosamine) 與傳統水萃組 (ICH)，本製程所製備之 ICH16, ICH17, ICH20 等藥物，經動物實驗治療後，均有明顯減輕由 CCl₄ 或由 galactosamine 所造成之 s-GOT, s-GPT 上升的效果。而且，與參考藥物組 (silymarin) 及毒藥對照組 (CCl₄) 比較，使用本發明製程所製備之 ICH16, ICH17, ICH20 等藥物，對 CCl₄ 所造成之肝小葉中心區脂肪變性 (Fatty change, centrilobular) 及泛發性細胞空洞化 / 腫脹 (Vacuolar degeneration/Swollen cells, diffuse) 情形，均有減輕效果。意即本發明製程所製備出之藥物，對於受損害之肝臟具有保護或修復之作用。

經由本發明之製程方法所得之產物，可有效將活性

五、發明說明 (15)

成分物質萃取純化濃縮，表 4 可說明本發明製程具有高倍率濃縮之價值。

表 4 本發明製程產物與傳統製程產物之濃縮倍率相關性

	藥材使用量(kg) ^a	最終產量(g)	濃縮倍率比	動物試驗投與量(mg/kg)	動物試驗投與量劑量比
傳統製程	16	1119	1	1000	1
(ICH17)	16	65.26	17.1	50.7	0.05
(ICH20)	16	118.98	9.4	92.4	0.09
(ICH16)	16	182.26	6.1	141.6	0.14

a:16公斤藥材中含茵陳蒿8公斤、粉碎之山梔子6公斤及川大黃2公斤

由表 4 可知，當使用相同重量之藥材(16公斤)時，傳統製程可生產 1119 克之最終產物，本發明製程則由於經過純化濃縮之步驟，所以當使用相同之重量藥材時，依不同之生產製程可分別獲得 65.26g、118.98g 及 182.26g 之最終產物，由此數據可知與傳統製程相比較時，本發明製程可將傳統製程製備而得之藥物倍率進一步提升 17.1~6.1 倍，因此，利用本製程專利所生產之藥物進行動物試驗時，拜濃縮倍率之賜，可將動物試驗投與量降至傳統製程服用劑量之 0.05~0.14 倍，即可得到優於傳統服用劑量甚至參考劑量之效果。因此，顯示本發明製程可萃出完整之有效成分，且有效降低使用劑量，相較於傳統製程，實具相當之進步性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (16)

另外，本發明人經深入研究發現川大黃中之活性物質易受熱破壞，因此，特別將其以酒精浸泡，以溶出該活性物質，而不以水煎煮方式取得該活性物質。且考慮到活性物質之溫度敏感性，特將川大黃與其他藥材分開，待其他藥材煎煮冷卻後再加入，減少高溫煎煮過程對活性物質之破壞。本發明製程也利用部分分離純化之技藝，將不必要的成分適度去除，以取得高濃縮之有效成分組合物。由前述可知本發明之製備，突破傳統煎煮方法，不僅可大量萃取出有效物質，並利用分離純化之技術將有效物質完整保存。因此，本發明製程實具新穎性。

此外，本發明不以有毒之有機溶劑萃取，僅以醫藥級酒精與水萃取植物中之有效物質，對人體無害。且熟習此技術領域者都知道，僅使用酒精難以達到很好的萃取效果；然本發明人經深入研究與多次實驗，發現了能夠得到最大量有效物質所須酒精濃度之準確範圍，且進一步發現以兩次酒精沉澱所取得之產物，其有效成分比例相當高，經動物實驗證明其效果確實相當好。同時亦發現濃縮步驟之濃縮物固含率對於提高有效物質比例相當重要，此亦習知技藝中所未曾揭露之技術。

綜上所陳，本案無論就目的，手段及功效，在在顯示其迥異於習知技術之特徵，為「保肝組合物」之一大突破，懇請審查委員明察，並祈早日賜予專利，俾嘉惠社會，實感德便。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

1. 一種保肝組合物的製備方法，包括下列步驟：
 - (a) 將茵陳蒿與梔子粉碎加水並加熱；
 - (b) 將該水萃液，加入一含有大黃之酒精浸泡液混合，形成一第一固相與一第一液相；
 - (c) 取該第一液相層並進行濃縮，使該第一液相層形成濃縮液；以及
 - (d) 於該濃縮液中加入酒精使其產生沉澱，形成第二固相與第二液相，取該第二固相層，並將該第二固相物質乾燥。
2. 如申請專利範圍第1項所述之製備方法，其更包含於步驟(b)中加入含有五味子之酒精浸泡液。
3. 如申請專利範圍第1項所述之製備方法，其中該步驟(c)之濃縮步驟係將該水萃液濃縮為固含率為1-30%重量百分比之濃縮液。
4. 如申請專利範圍第1項所述之製備方法，其中該步驟(d)之酒精最終重量百分比濃度為71%-90%重。
5. 如申請專利範圍第1項所述之製備方法，其中該步驟(d)之酒精最終重量百分比濃度為30%-70%重。
6. 如申請專利範圍第5項所述之製備方法，其更包含於該第二液相層中加入酒精至酒精最終重量百分比濃度達75%至90%重，以形成第三固相層與第三液相層，取該第三固相層，並將該第三固相物質乾燥。
7. 如申請專利範圍第1項所述之製備方法，其中該茵

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

六、申請專利範圍

陳蒿為茵陳蒿，青蒿，綿茵陳，或其同屬之植物。

8. 如申請專利範圍第1項所述之製備方法，其中該梔子為山梔子，水梔子，或其同屬之植物。

9. 如申請專利範圍第1項所述之製備方法，其中該大黃為川大黃，水根大黃，或其同屬之植物。

10. 如申請專利範圍第1項所述之製備方法，其中該步驟(a)更包括煮沸與攪拌之步驟。

11. 如申請專利範圍第1項所述之製備方法，其中該步驟(a)之冷卻步驟係冷卻至10-80°C。

12. 如申請專利範圍第1項所述之製備方法，其中該步驟(b)係於10-80°C下混合。

13. 如申請專利範圍第1項所述之製備方法，其中該步驟(d)之乾燥方法係以冷凍乾燥或噴霧乾燥或流動床乾燥。

14. 如申請專利範圍第1項所述之製備方法，其中該茵陳蒿與梔子與大黃之重量比例為4-8:3-6:0.5-2.5。

15. 如申請專利範圍第1項所述之製備方法，其更包含將最終產物乾燥粉碎，造粒並充填膠囊。

16. 一種保肝組合物，其係以下列方式製得：

(a) 將茵陳蒿與梔子粉碎加水並加熱；

(b) 將該水萃液，加入一含有大黃之酒精浸泡液混合，形成第一固相與第一液相；

(c) 取該第一液相層並進行濃縮，使該第一液相層形

六、申請專利範圍

成濃縮液；以及

(d)於該濃縮液中加入酒精使其產生沉澱，形成第二固相與第二液相，取該第二固相層，並將該第二固相物質乾燥。

17. 如申請專利範圍第16項所述之保肝組合物，其更包含於步驟(b)中加入含有五味子之酒精浸泡液。

18. 如申請專利範圍第16項所述之保肝組合物，其中該步驟(c)之濃縮步驟係將該水萃液濃縮為固含率為1-30%重量百分比之濃縮液。

19. 如申請專利範圍第16項所述之保肝組合物，其中該步驟(d)之酒精最終重量百分比濃度為71%-90%重。

20. 如申請專利範圍第16項所述之保肝組合物，其中該步驟(d)之酒精最終重量百分比濃度為30%-70%重。

21. 如申請專利範圍第20項所述之保肝組合物，其更包含於該第二液相層中加入最終重量百分比濃度為75至90%重之酒精，形成第三固相層與第三液相層，取該第三固相層，並將該第三固相物質乾燥。

22. 如申請專利範圍第16項所述之保肝組合物，其中該茵陳蒿為茵陳蒿，青蒿，綿茵陳，或其同屬之植物。

23. 如申請專利範圍第16項所述之保肝組合物，其中該梔子為山梔子，水梔子，或其同屬之植物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

六、申請專利範圍

24. 如申請專利範圍第16項所述之保肝組合物，其中該大黃為川大黃，水根大黃，或其同屬之植物。

25. 如申請專利範圍第16項所述之保肝組合物，其中該步驟(a)更包括煮沸與攪拌之步驟。

26. 如申請專利範圍第16項所述之保肝組合物，其中該步驟(a)之冷卻步驟係冷卻至10-80°C。

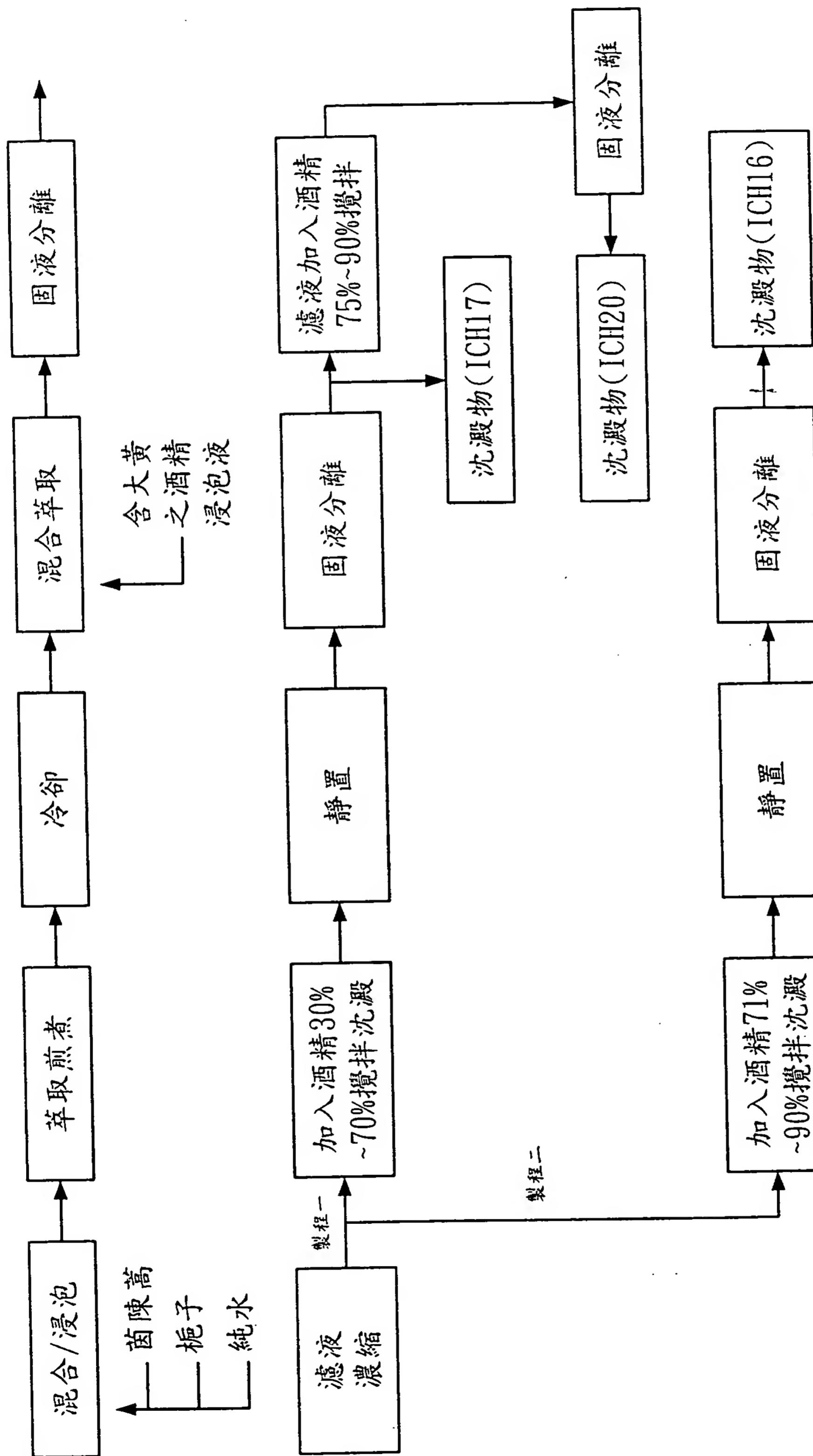
27. 如申請專利範圍第16項所述之保肝組合物，其中該步驟(b)係於10-80°C下混合。

28. 如申請專利範圍第16項所述之保肝組合物，其中該茵陳蒿與梔子與大黃之重量比例為4-8:3-6:0.5-2.5。

29. 如申請專利範圍第16項所述之保肝組合物，其中該步驟(d)之乾燥方法係以冷凍乾燥或噴霧乾燥或流動床乾燥。

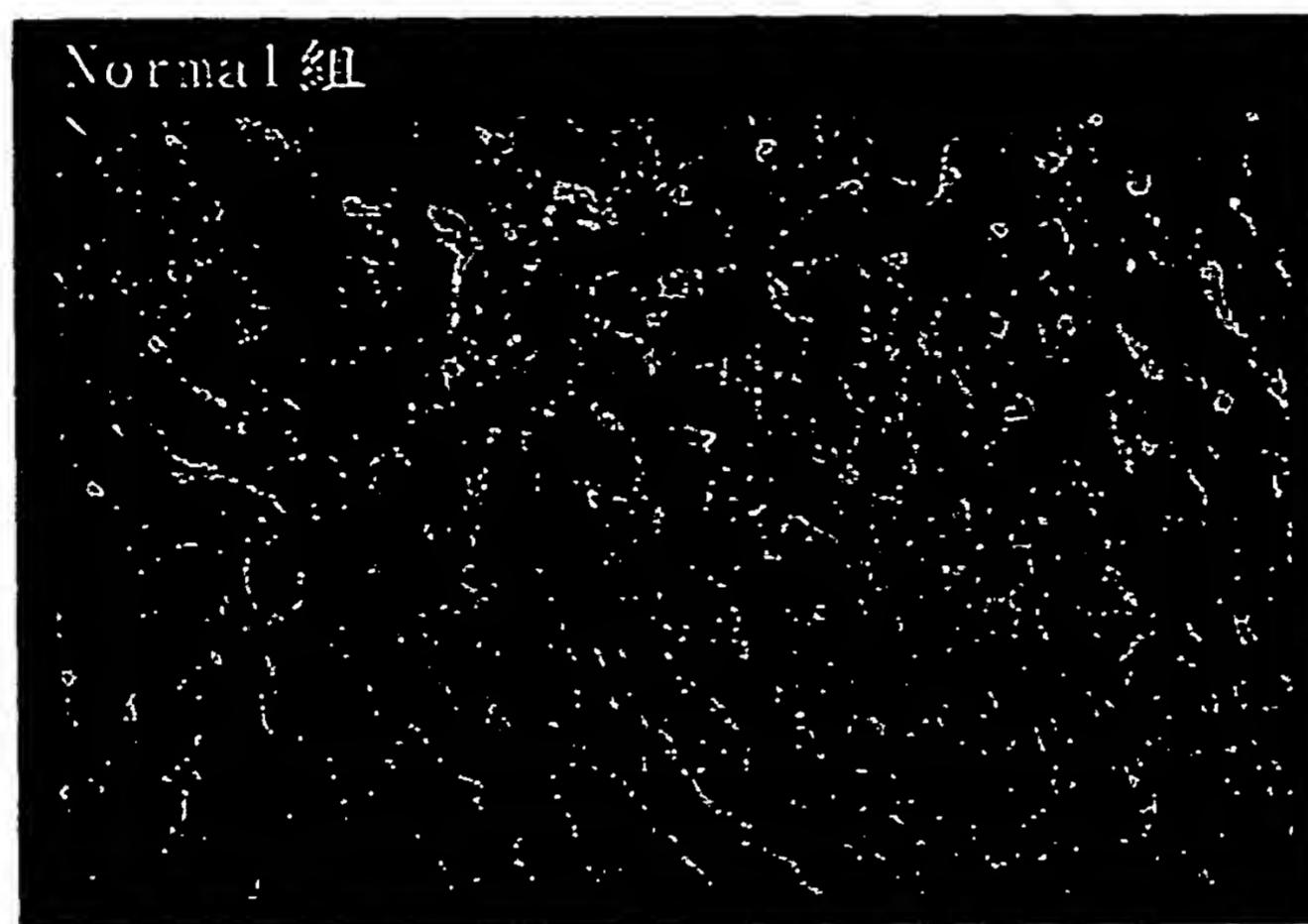
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

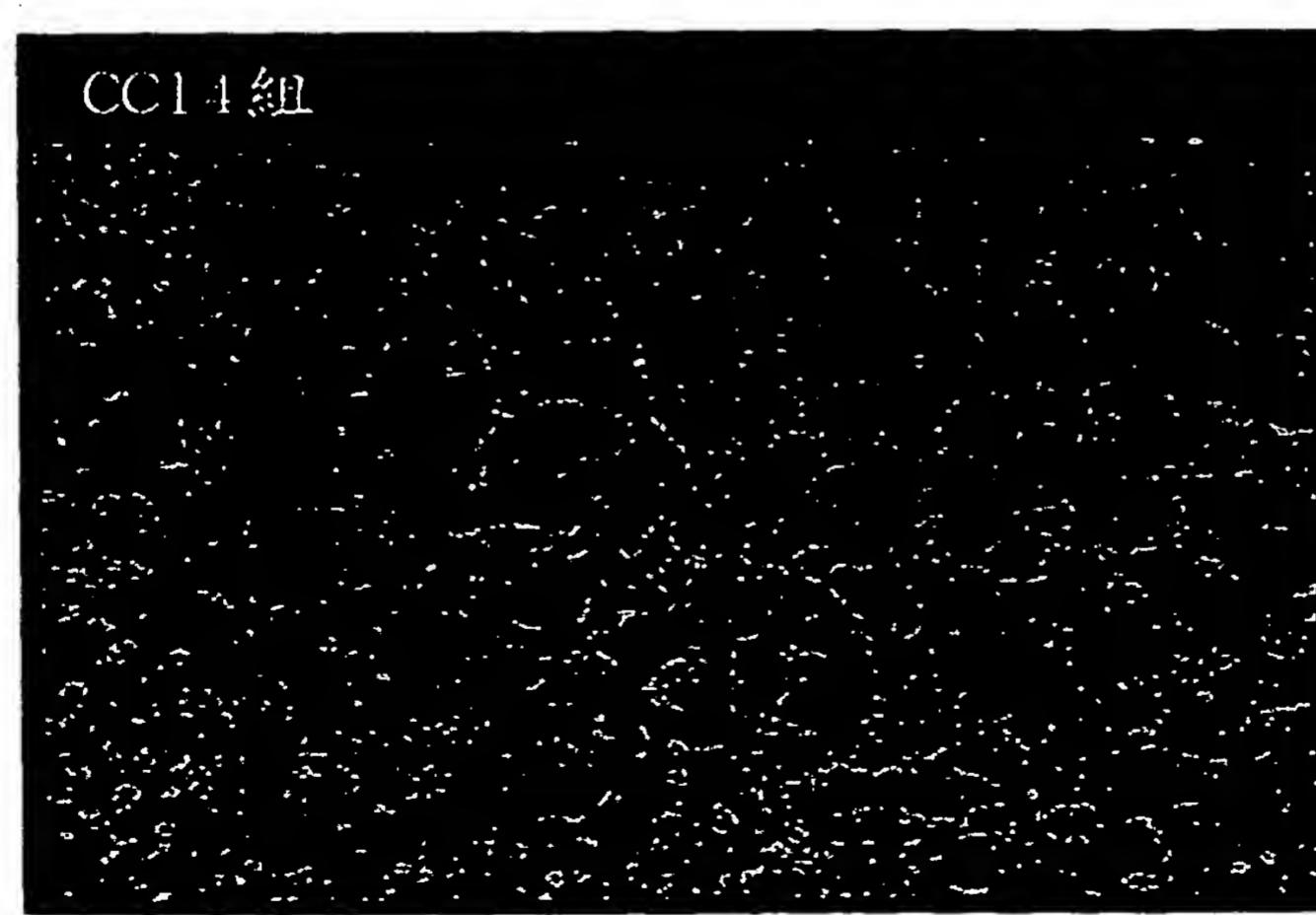


附 件

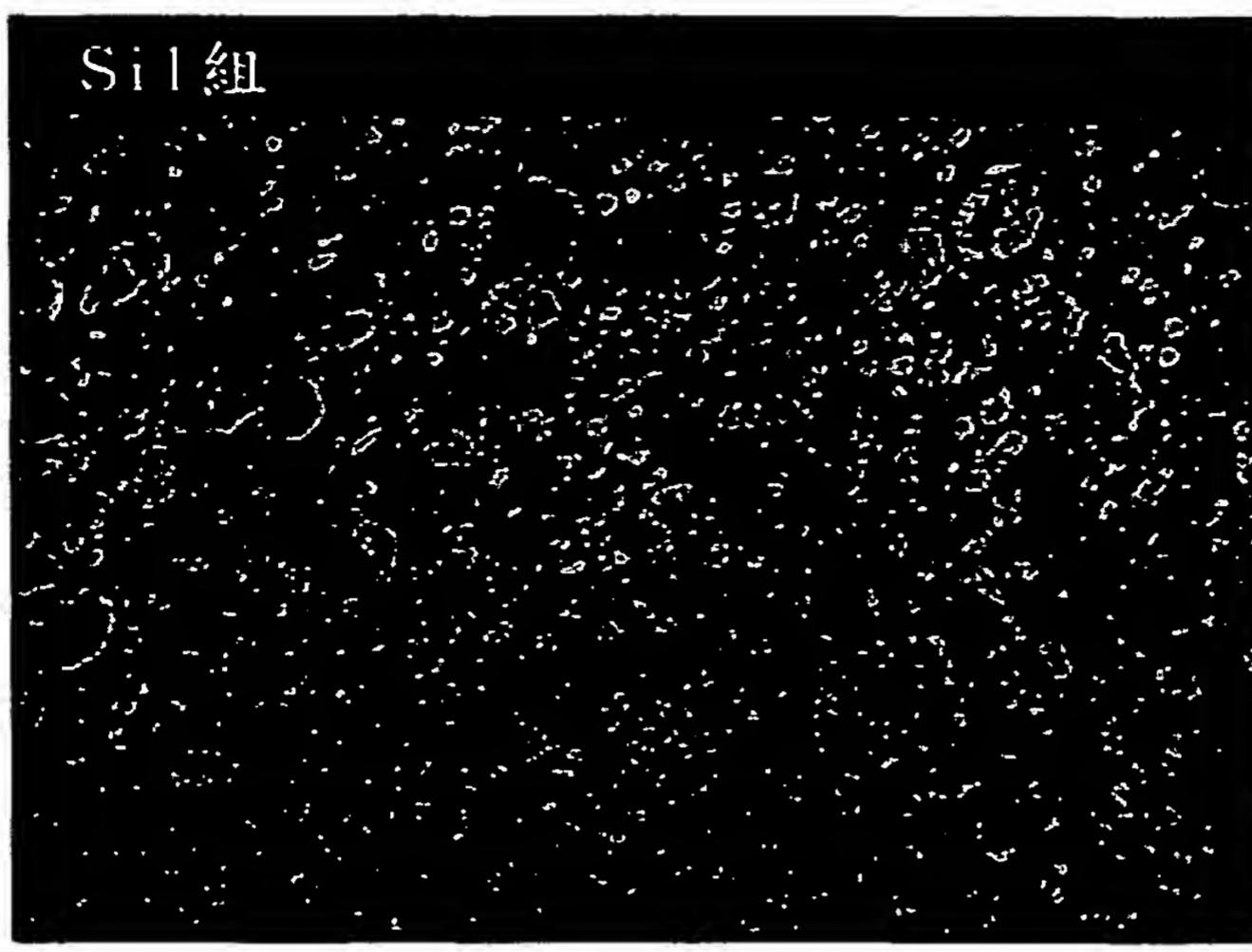
附件 1 正常肝臟組織切片



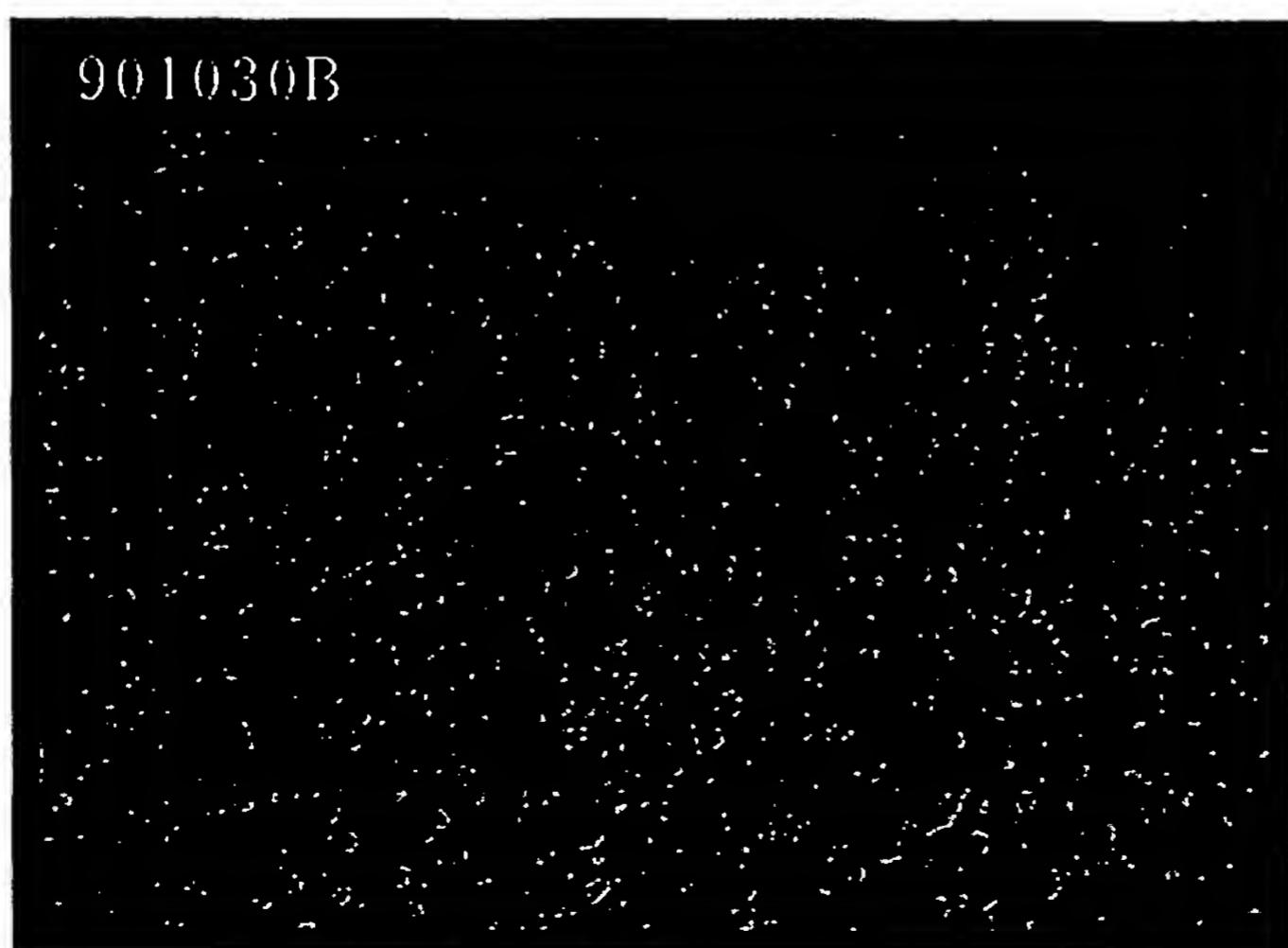
附件 2 經四氯化碳誘發急性肝炎之肝臟組織切片



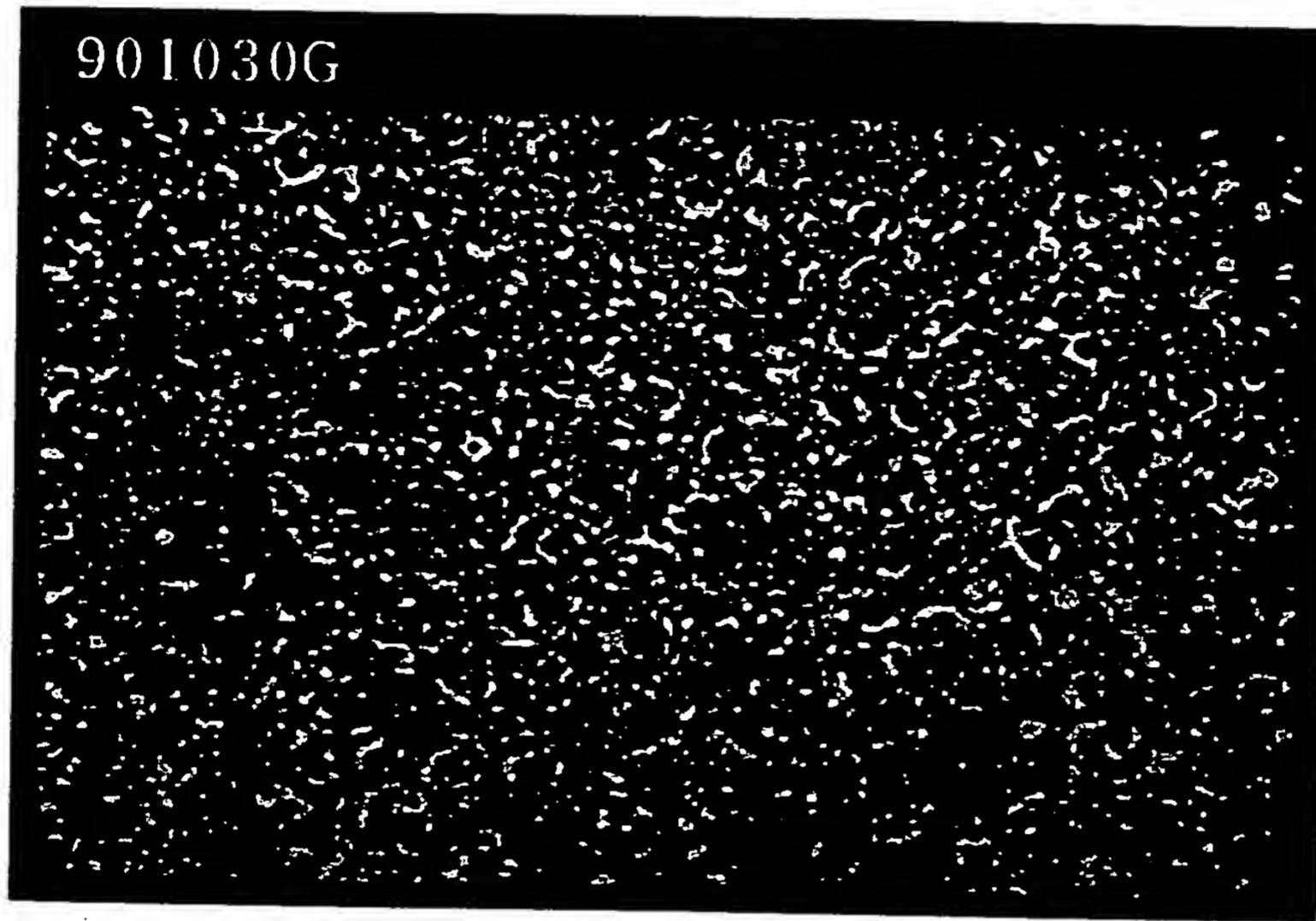
附件3 經四氯化碳誘發肝炎之後，投以 Silymarin 之肝臟病理組織標本。



附件4 經四氯化碳誘發肝炎之後，投以 ICH 16 之 肝臟病理組織標本



附件 5 經四氯化碳誘發肝炎之後，投以 ICH 17 之
肝臟病理組織標本



附件 6 經四氯化碳誘發肝炎之後，投以 ICH 20 之
肝臟病理組織標本

